

文章编号: 0258-7025(2007)11-1459-07

综 述

金纳米微粒的光学性质及其在生物成像和光热疗法中的应用

屈晓超, 梁佳明, 姚翠萍, 李 政, 梅建生, 张镇西

(西安交通大学生命科学与技术学院 生物医学分析技术与仪器研究所生物医学信息工程教育部重点实验室, 福建泰普-西安交通大学生物医学分析仪器研究中心, 陕西 西安 710049)

摘要 作为生物探针, 纳米微粒以其独特的光学性质, 易控的表面化学能力, 在基于生物成像和诊断的分子生物学和医学领域中引起越来越广泛的关注。贵金属, 尤其是金纳米微粒, 由于其表面等离子体共振 (SPR) 等强吸收和发光特性, 在生物组织成像, 癌症的诊断和治疗中存在着巨大的应用前景。结合配体的金纳米微粒能够特异性地标记癌症细胞上的受体, 并提供特定分子的特有信息, 进行生物成像和癌症检测。另外, 金纳米微粒能够有效地吸收光能量进行局部加热, 导致蛋白质变性, 并致细胞死亡。主要回顾各种不同尺寸和形状的金纳米微粒的光学特性, 以及选择性标记的金纳米微粒在生物成像, 癌症诊断和光热疗法中的研究进展。

关键词 医用光学与生物技术; 金纳米微粒; 生物成像; 光热疗法; 抗体; 癌症

中图分类号 R 318.51; R 392.1 **文献标识码** A

Optical Properties of Gold Nanoparticle and Its Application in Biological Imaging and Photothermal Therapy

QU Xiao-chao, LIANG Jia-ming, YAO Cui-ping,
LI Zheng, MEI Jian-sheng, ZHANG Zhen-xi

(Key Laboratory of Biomedical Information Engineering, Ministry of Education, Institute of Biomedical Analytical Technology and Instrumentation, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University; Fujian Triplex International Bioscience Co., Ltd. - Xi'an Jiaotong University Research Center for Biomedical Analytical Instruments, Xi'an, Shaanxi 710049, China)

Abstract Nanoparticles have attracted widespread interest in molecular biology and medicine fields for diagnostic application and biological imaging, due to their unique optical properties and facile surface chemistry. Noble metals, especially gold nanoparticles (NPs), have great potential use in biological issue imaging, cancer diagnosis and therapy because of their surface plasmon resonance (SPR) and strong absorption induced luminescence. Au-ligand conjugates can specifically target the receptor on cancer cells, provide specific information about specific molecules, and allow molecular-specific imaging and cancer detection. Gold NPs can strongly absorb light, efficiently convert optical energy into localized heat, produce selective photothermal effect, and induce protein denaturation and cells death. The optical and photothermal properties of gold NPs are summarized, and the research progress of selective targeting of gold NPs in biological imaging, cancer diagnoses and photothermal therapy is reviewed.

Key words medical optics and biotechnology; gold nanoparticles; biological images; photothermal therapy; antibody; cancer

收稿日期: 2007-06-29; 收到修改稿日期: 2007-09-06

基金项目: 国家自然科学基金(60578026)和 2006 年中德合作科研项目 PPP 资助项目。

作者简介: 屈晓超(1980—), 女, 湖南人, 博士研究生, 主要从事生物医学光子学、生物医学成像及应用研究。

E-mail: xc_qu@stu.xjtu.edu.cn

导师简介: 张镇西(1951—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医学光子学及应用、光生物物理学、激光与物质相互作用和医用生物材料及技术等研究。E-mail: zxzhang@mail.xjtu.edu.cn (通信作者)

1 引 言

不同尺寸、形状、成分的纳米材料的制备和应用已经成为众多学科竞相研究的热点。光谱仪、显微镜等实验设备能满足对纳米材料的研究、描述和设计^[1]。通过控制纳米结构的尺寸,人们能够预言和定制纳米结构材料,以关注其是否会出现某些新特性;具有这些新特性的纳米复合材料,可满足特定的研究需要。与其他大尺寸材料相比,纳米尺度的材料拥有独特的光学、电学和磁场特性^[2~4]。

金纳米微粒是纳米材料中非常重要的一种。随着科学家们不断地研究创新,不同尺寸和形状,具有高度可调光学性质的金纳米材料不断问世,并成为基础研究和应用研究的一个热点。独特的光学性质,合适的尺寸比例,以及易控的表面化学能力,都使金纳米微粒在生物领域有了应用的空间。细胞及细胞器的尺寸分布在亚微米到微米量级,而遍布细胞的蛋白质和巨分子也在纳米量级。从尺寸上考虑,几十到几百纳米的金纳米微粒是一种适合与生物系统结合的理想探针。可调的化学性质进一步推动了金纳米微粒与生物分子宿主之间的结合。这为纳米材料在分子生物学、生物医学,例如药物释放、大分子转入、基因转染以及检测诊断、生物医学成像等领域开启了一个新的方向^[5~7]。本文将重点讨论金纳米微粒的光学特性、光热效应以及在生物成像和光热疗法领域的应用。

2 金纳米微粒的光学特性

2.1 球形金纳米微粒对光的强吸收性

与有机或无机(半导体)纳米材料相比,贵金属纳米微粒拥有非常独特的与尺寸形状相关的光学吸收和散射特性。

借助光谱和光子技术等分析手段,金纳米微粒的潜在光学性质已经被慢慢发现^[8,9]。Mie 等通过求解光与球微粒相互作用的麦克斯韦方程,解释了这些现象^[10]。对于球形金纳米微粒,当其直径远小于激发波长,即 $d \ll \lambda$, 某一频率的电场将引起金属自由电子穿越纳米微粒时的相干振荡,这种振荡被称为表面等离子体共振(SPR)。金属电子的表面等离子体振荡导致电磁场中吸收和散射的增强,并引起一些独特的光学特性。金纳米微粒的表面等离子体共振吸收和散射频率,以及吸收和散射截面与纳米成分、尺寸和形状、周围介质的电介质性质、粒间

作用有很大的关系^[11,12]。

图 1(a)为球形金纳米微粒表面等离子体振荡产生示意图。入射波电场引起金纳米球微粒自由传导电子的极化。净电荷差发生在微粒边界(表面),依次表现为回复力,电子的偶极振荡发生在一个周期 T 内。图 1(b)为采用柠檬酸三钠还原法^[13]制备三种不同直径(22 nm, 48 nm, 99 nm)的球形金纳米微粒的表面等离子吸收光谱(相对吸收峰进行归一化)。摩尔消光系数随着微粒体积的增加而线性增长,为强吸收有机染料分子消光系数的 3~4 次方。随着微粒尺寸增加,表面等离子吸收谱发生红移,当尺寸范围超过 20 nm 时带宽也会增加^[14]。

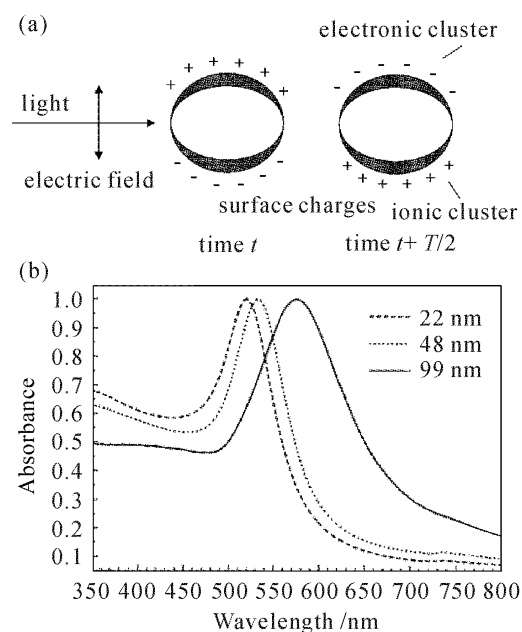


图 1 球形金纳米微粒表面等离子吸收光谱与尺寸的关系

(a) 偶极表面等离子体振荡激发示意图;

(b) 不同直径的金纳米球的吸收光谱

Fig. 1 Size dependence of surface plasmon absorption of spherical gold NPs

(a) excitation of dipole surface plasmon oscillation;

(b) absorption spectra spherical gold NPs with different diameters

另一种观察金纳米微粒光学性质的方法是多光子吸收诱导发光(multiphoton absorption induced luminescence, MAIL)。近红外超快激光引起的多光子吸收能引起贵金属纳米结构的有效发光。一些研究表明,金纳米微粒的高效多光子吸收诱导发光能在一个很宽的激发尺度内产生,所需的激光照射强度可小于常用于活组织双光子成像所需的能量^[15]。

图 2(a)~(d)是四种不同尺寸的球形金纳米微粒的多光子吸收诱导发光成像。图中胶体金溶液被

均匀旋转地涂抹在显微镜盖玻片上,用波长为 790 nm,功率为 5 mW 的激光照射。从图中可以看到,发光强度分布在一个较宽的范围内。不同直径的纳米微粒在多光子吸收诱导发光效率上存在一定差异,但是很难精确量化^[16]。

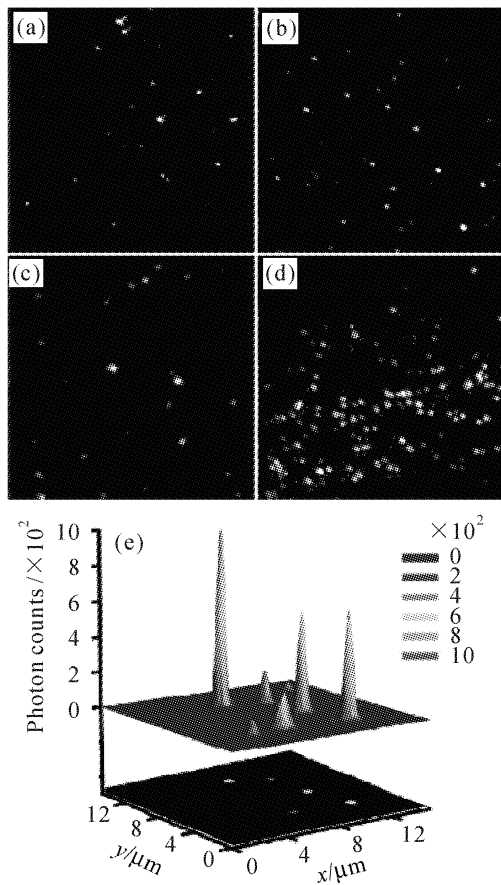


图 2 球形金纳米微粒的多光子发光成像

金纳米微粒尺寸: (a) 125 nm, (b) 60 nm, (c) 15 nm, (d) 2.5 nm。图像大小大约为 15 μm 。(e) 15 nm 金纳米的发光强度轮廓图

Fig. 2 Images of multiphoton luminescence

(a) 125 nm, (b) 60 nm, (c) 15 nm, and (d) 2.5 nm spherical gold NPs. The images are approximately 15 μm on a side. A contour intensity plot of 15 nm Au NPs is shown in (e)

2.2 非球形金纳米微粒可调的光学性质

对于非球形金纳米微粒,其表面等离子不均匀地分布在微粒周围,表现出与形状相关的局部表面等离子体共振(localized surface plasmon resonance, LSPR)吸收光谱特性^[17]。

金纳米棒的局部表面等离子体共振带分为低能和高能吸收带。高能带,又称横向吸收带,与电子振荡方向平行,垂直于长轴方向。而低能或纵向吸收带是由电子沿长轴方向振荡引起。随着纳米棒纵横比增加,两个等离子带的分离越显著^[18]。当金纳米微粒的形状从圆球变成棒状时,光学特性随之改变。

除 530 nm 附近的表面等离子体共振带,长波段出现沿着纳米棒纵轴方向更强的电子等离子体振荡带。增加纳米棒的纵横比(长轴/短轴的长度比),使纵向表面等离子体共振最大峰偏移 to 近红外区域^[17,19,20]。纵横比可控的金纳米棒可通过 Murphy 研究小组发明的以胶束为模板的化学还原法合成^[21]。

金属纳米壳是一种新型的纳米复合物颗粒,由超薄的金属壳(典型为金)和绝缘体核(例如硅)组成。金纳米壳拥有金纳米球颗粒具备的物理性质,尤其是光照下金属集体电子反应的强吸收性。Halas 及其合作者成功地合成了硅核,薄金壳的复合纳米结构,研制成光学可调的金纳米壳^[22]。利用 Stober 方法开始使硅纳米微粒在一定尺寸范围内生长,然后金壳按照 Duff 等^[23]的方法进行生长。通过改变金纳米壳中相对核壳的厚度,其吸收谱也会从可见光到近红外区随着改变。图 3 中显示了根据米氏(Mie)散射理论计算得出的纳米壳的吸收光谱和当核半径为 60 nm 时,不同壳厚度与消光系数之间的关系^[22]。

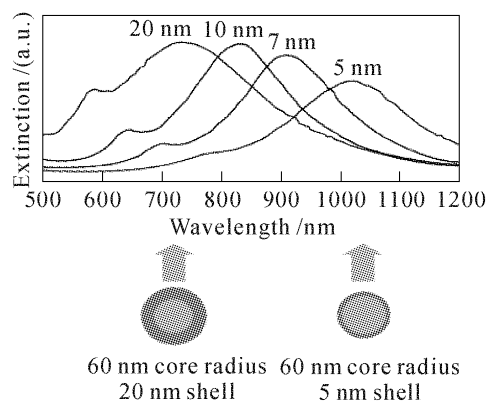


图 3 随核壳比改变的金纳米壳的吸收光谱

Fig. 3 Absorption spectra of silica core-Au shell

nanoshells as a function of their core/shell thickness ratio

3 金纳米微粒的光热效应模型

金纳米微粒的光强吸收性质能快速(大约 1 ps)将吸收光转化为热能。这种高效转换吸收光能的特性使其能进行局部加热使蛋白变性,用于癌症的选择性光热疗法,大分子转染和细菌检测等领域^[24~27]。

当激光照射物体时,物理过程由热产生、热传导和热效应三部分组成。热量产生是由激光参量和物体的光学性质决定的,主要是辐照度,照射时间和吸收系数。热传输完全通过物体的热力学特性来表

征,如热导率和比热容量。而热效应最终依赖于物体的类型和物体内部所达到的温度。

下面从对吸收物内部和周围的温度计算角度建立金纳米微粒的光热效应模型^[28]。金纳米微粒球内和球外的温度可以通过基于吸收效率因子 Q_{abs} 和热传输微分方程解析解的米氏理论方程计算得出

$$Q_{\text{abs}} = -\frac{8\pi R}{\lambda} \text{Im} \left(\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right). \quad (1)$$

对于 15 nm 的金纳米球微粒,其直径小于波长,微粒的吸收截面和几何截面之比 (Q_{abs}) 通过一种简单的近似方法可以计算得出。 λ 为入射光的波长。 R 为微粒半径。 n 表示金纳米微粒的折射率,大小

一般为 $0.59 - i1.67$ ^[29]。通过(1)式,可求得光强度为 I 的光照下微粒内部吸收光的功率密度 A

$$A = I \frac{Q_{\text{abs}} \pi R^2}{4/3\pi R^3}. \quad (2)$$

光照期间,部分热能扩散到水中。这可以解释为借助宏观热传输微分方程的解来描述置于无限大介质中小球的内部和外部温度。在求解方程过程中,假设时间为 0 时球内的热量以 A 的速率均匀地产生,并认为球的热传导率 K 和热扩散率 κ 与周围介质的参数不同。通过这些假设,球内的温度 (T_1) 和球外的温度 (T_2) 可计算得出

$$T_1(t, r) = \frac{R^2 A}{K_1} \left\{ \frac{K_1}{3K_2} + \frac{1 - r^2/R^2}{6} - \frac{2bR}{r\pi} \int_0^\infty \frac{\exp(-y^2 t/\gamma_1)}{y^2} \frac{(\sin y - y \cos y) \sin(ry/R)}{[(c \sin y - y \cos y)^2 + b^2 y^2 \sin^2 y]} dy \right\}, \quad (3)$$

$$T_2(t, r) = \frac{R^2 A}{rK_1} \left\{ \frac{K_1}{3K_2} - \frac{2}{\pi} \int_0^\infty \frac{\exp(-y^2 t/\gamma_1)}{y^3} \frac{(\sin y - y \cos y) [b y \sin y \cos y - (c \sin y - y \cos y) \sin \sigma y]}{[(c \sin y - y \cos y)^2 + b^2 y^2 \sin^2 y]} dy \right\}, \quad (4)$$

式中
$$b = \frac{K_2}{K_1} \sqrt{\frac{\kappa_1}{\kappa_2}}, \quad c = 1 - \frac{K_2}{K_1}, \quad \sigma = \left(\frac{r}{R} - 1 \right) \sqrt{\frac{\kappa_1}{\kappa_2}}, \quad \gamma_1 = \frac{R^2}{\kappa_1}.$$

球内部参数用下标 1 表示。介质参数用下标 2 表示。边界条件为:当 $t = 0$ 时, $T_1 = T_2$; 当 $r = R$ 时, $T_1 = T_2$; 当 $r \rightarrow 0$ 时, T_1 有界; 当 $r \rightarrow \infty$ 时, T_2 有界。

(3), (4) 式是对无限长脉冲而言的。因为热传输微分方程在时间上成线性关系,所以对于脉宽(很小)为 τ 的脉冲的计算可表示为

$$T_c(t, r) = T(r, t) - T(r, t - \tau). \quad (5)$$

4 基于金纳米微粒的生物成像

金纳米微粒的强光学散射和吸收特性使其能够作为光学探针,用于生物细胞成像的研究。病变细胞由于脱氧核糖核酸(DNA)、呼吸途径以及细胞表面受体分布等的改变,可以被诊断并区别于正常细胞。这里介绍一种与抗体结合的金纳米微粒标记到抗原过量表达的病变细胞上的分子特异性标记癌细胞技术^[30,31]。

这是最近发展的一种细胞成像的新方法。利用暗场显微镜和白光光源搭建了一个简单的系统,成功探测并把恶性肿瘤细胞从良性肿瘤细胞中区分出来。他们选择了三种细胞(口腔鳞片癌细胞 HOC 和 HSC, 良性肿瘤细胞 HaCaT)。与 35 nm 球形金纳米微粒结合的表皮生长因子受体(epidermal

growth factor receptor, EGFR) 能够更多地靶向标记 HOC 和 HSC 细胞。在白光源照射下,与金纳米吸收峰相应波长的散射光增强,引起金纳米微粒在暗场显微镜下的清晰成像。被 EGFR 抗体-金纳米结合体标记的 HOC 和 HSC 癌细胞的光散射成像便能在传统白光照射的暗场显微镜系统中获得(图 4)。由于恶性肿瘤细胞表面的 EGFR 表达比正常细胞显著,金纳米微粒能更多地聚集在两种癌细胞的细胞膜上^[31]。

图 4 中顶排是没有金纳米存在情况下的细胞成像。中间排显示的是与金纳米微粒共同培养后的细胞成像。被 EGFR 抗体-金纳米结合体标记的细胞成像则在最下排显示。

另外一些研究学者采用非线性光学方法研究金纳米微粒的成像性质^[32,33]。Yelin 等^[34]利用多光子显微镜检测了中国仓鼠卵巢细胞(Chinese hamster ovary, CHO)的成像效果。首先将阳离子胶体金加入细胞培养液。培养过程中金纳米微粒将通过内吞作用进入细胞内部。图 5(a)显示的是 10 nm 的金纳米微粒聚集在固定细胞中的双光子自体荧光图像。其中亮点是金纳米微粒,发光信号强度比背景细胞信号要高几个数量级。刀豆蛋白 A 具有普通甘露糖结构,能够特定标记糖化蛋白和脂质,因此能和细

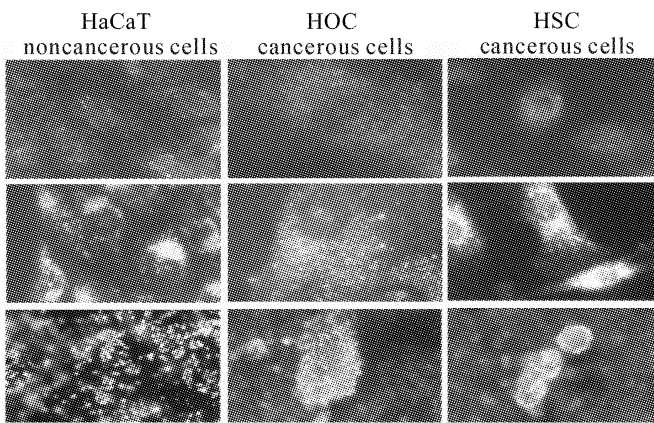


图 4 光散射成像显示 HaCaT 良性肿瘤细胞(左栏), HOC 癌细胞(中栏)和 HSC 癌细胞(右栏)在不同条件下的光散射成像

Fig. 4 Light scattering images of HaCaT noncancerous cells (left column), HOC cancerous cells (middle column), and HSC cancerous cells (right column) without gold NPs (top row)

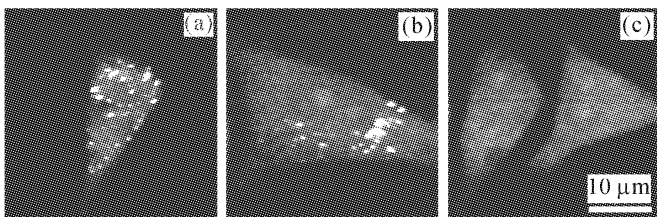


图 5 CHO 细胞的双光子荧光成像

(a) 10 nm 阳离子胶体金; (b) 40 nm 刀豆蛋白 A-金纳米微粒结合体; (c) 在相同培养条件下未加入金纳米微粒的细胞对照成像

Fig. 5 Two-photon fluorescence images of CHO cells incubated with

(a) 10 nm cationic gold; (b) 40 nm concanavalin A- gold nanoparticles conjugates; (c) two cells which were submitted to the same treatments performed in the positive experiments, but no gold was added to the growing medium

胞的细胞外基质(如内质网和高尔基体)结合。刀豆蛋白 A-金纳米微粒结合体在 CHO 细胞的双光子自体荧光成像在图 5(b)表示,从图中可以观察到金纳米微粒分布在细胞的局部区域——高尔基体中。局部增强信号是由金纳米微粒聚集产生的,一些大的亮点分布在细胞核(较暗的椭圆形区域)周围,与高尔基体相应;一些较小的亮点分布在胞吞泡上。图 5(c)是利用相同细胞进行的对照实验成像,样品中没有加入金纳米微粒,可观察到在相对均匀的双光子荧光成像中没有亮点出现。

美国普渡大学的研究人员在 PNAS 上发表了他们利用金纳米棒的双光子发光(two-photon luminescence, TPL)成像追踪老鼠耳朵的血液流动

情况^[35]。类似三维成像方法,纳米棒可以提供比若丹明分子的双光子荧光明亮 58 倍的双光子发光信号。通过这种方法得到的图像比传统的荧光成像法清晰 60 倍以上。他们采用的是哑铃形金纳米棒,平均长度大约为 49 nm,中间部位平均为 16 nm。采用波长为 830 nm 的钛蓝宝石激光产生双光子发光,用共焦扫描显微镜来观测纳米棒的成像。图 6 为在老鼠耳朵血管中的单个金纳米棒成像图,是由浅蓝的透射图和单帧双光子发光图的重叠而成的。图片是通过 1.12 s/帧的采集速率连续采集 300 帧图像编辑合成的。样品的激发功率为 18 mW,波长为 830 nm。图像尺寸为 $175 \mu\text{m} \times 175 \mu\text{m}$ 。在低于血管处的明亮信号是来自发根的自体荧光。一些斑点是成像过程中样品的移动引起的。

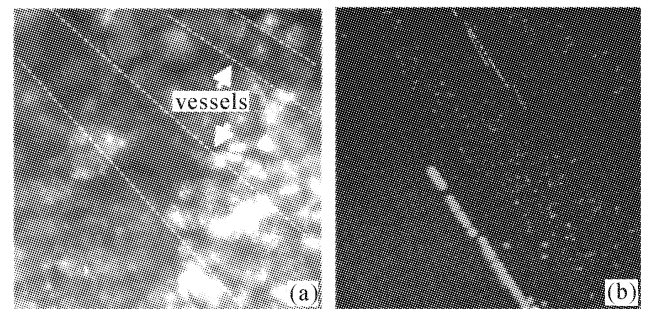


图 6 金纳米棒在老鼠耳血管中的在体成像

(a) 两条血管的投射成像,点虚线提供了血管位置; (b) 在血管中流动的金纳米微粒(红点)的双光子发光图像

Fig. 6 In vivo imaging of single gold nanorod in mouse ear blood vessels

(a) transmission images of two blood vessels with dotted contour lines to guide the eye; (b) TPL image of gold nanorods (light dots) flowing through blood vessels

5 金纳米微粒的选择性光热疗法

目前,癌症治疗的主流手段包括瘤切除、化学疗法、放射疗法等。手术创伤性较大,有些部位手术难度较大,化学疗法会引起不良反应。放射疗法在照射过程中会高度入侵正常组织而造成严重危害^[36]。激光高热疗法,如光热蚀除法、光动力疗法,都是温和的癌症治疗方法。该方法一般利用强光吸收体,如荧光染料选择性定位于癌症区域,以增强热沉积速度和效率,减少对邻近健康组织的非特异性伤害。金纳米微粒能快速(大约 1 ps)将吸收光转化为热能,通过抗体与癌细胞上特异蛋白的结合能提高其筛选能力,并能减小用于杀死癌细胞,无损正常细胞的激光剂量^[24, 37],如图 7 所示。与表面等离子体共振吸收频率对应的连续激光光源照射 4 min。良性肿

瘤细胞 HaCaT(顶排),癌细胞 HSC(中排),癌细胞 HOC(底排)经不同激光功率照射,台盼蓝染色后的显微镜成像(10 倍物镜)。激光功率等于和大于 57 W/cm^2 时,HaCaT 细胞大部分死亡。而对于 HSC 细胞,激光功率等于或大于 25 W/cm^2 时,细胞几乎全部死亡。当功率等于或大于 19 W/cm^2 ,HOC 细胞大多数死亡。刻度尺为 $60 \mu\text{m}$ 。

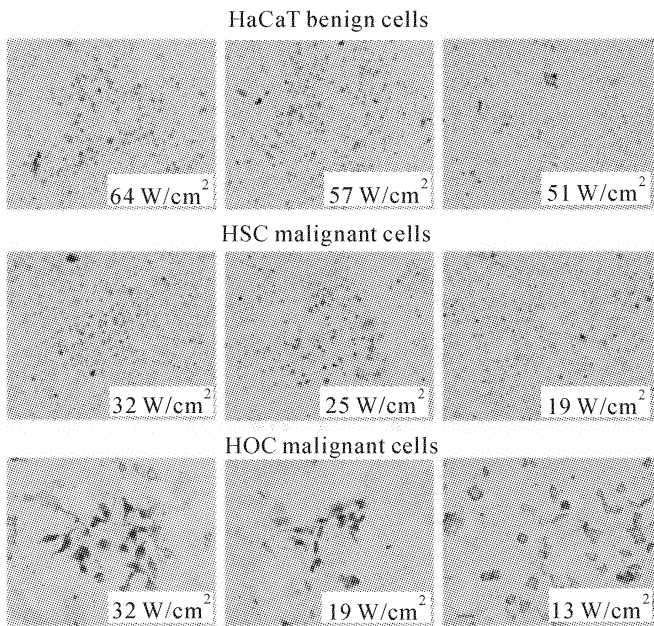


图 7 金纳米微粒的选择性光热效应对癌细胞的损伤
Fig. 7 Damage of selective photothermal effect of Au nanoparticles on cancer cells

美国阿肯色大学的 Zharov 等^[38]设计了一套系统,将 40 nm 的金纳米微粒通过抗体与 MDA-MB-231 乳腺癌细胞上的抗原结合,然后用激光照射细胞金纳米微粒结合体,可以观察到在金纳米周围产生大量的气泡从而导致肿瘤细胞的死亡。美国的 Patrick 等^[39]采用了一种称为纳米壳辅助的光热疗法的实验方法来灭活肿瘤细胞。在这种方法中,一种新型的具有可变光学吸收性的金纳米微粒能够从肿瘤细胞的脉管系统中被动渗出。他们把小于 130 nm 的金外壳包裹的聚乙烯乙二醇通过静脉注射到老鼠的体内,微粒在血液中循环 6 h 以后,用近红外光照射皮下肿瘤部位,效果良好。

美国加州大学和乔治亚理工学院的 El-Sayed 等^[40]通过利用 EGFR 抗体-金纳米结合体,特异性的靶定癌细胞,进行激光照射。在实验中分别将两个口腔鳞癌癌细胞系和一个良性细胞系与 EGFR 抗体-金纳米微粒结合体一起孵育,然后将样品置于可见氩激光光源中,结果发现只需用于杀死良性细胞一半的激光能量就能将恶性癌细胞杀死;而只有

少量金纳米微粒存在的细胞则受到很小的热能破坏。

6 结论和展望

金纳米微粒的强散射和吸收特性使其能高效地应用于以生物细胞成像为基础的癌症诊断领域,以及癌症的光热治疗研究。通过抗体-金纳米结合体标记癌细胞上的过表达受体便能实现对特定靶细胞的成像和灭活。这种方法可通用于对多种癌症,以及其他疾病的诊断和治疗^[30,41,42]。

金纳米微粒已用于生物细胞或组织成像,癌症治疗等研究领域,并取得了较好的成绩。一些实验条件包括纳米微粒的吸收和散射截面,以及纳米微粒和靶向抗体的结合,纳米生物分子结合体对细胞的靶向标记等都还需进一步优化;针对人体特殊的生理环境,我们要关注纳米材料的药物动力学,包括血流、渗入、肿瘤外渗、生理反应、纳米稳定性等^[43~45]。这需要研究它们对纳米尺寸,表面化学,和传输模式等方面的依赖性;近红外光传输到不同癌症病变细胞的最有效方法还有待进一步研究^[46];基于纳米微粒对细胞的光热损伤机制还不能很好地阐述,需要更深层次的研究。对所有这些情况进行系统研究,是将纳米材料的基础研究成功应用于临床实践中癌症探测和选择性光热治疗的先决条件。

参 考 文 献

- 1 Shimon Weiss. Fluorescence spectroscopy of single biomolecules [J]. *Science*, 1999, **283**(5408):1676~1683
- 2 Clemens Burda, Xiaobo Chen, Radha Narayanan *et al.*. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes [J]. *Chem. Rev.*, 2005, **105**(4):1025~1102
- 3 Paul Alivisatos. The use of nanocrystals in biological detection [J]. *Nature Biotechnology*, 2004, **22**(1):47~52
- 4 Nathaniel L. Rosi, Chad A. Mirkin. Nanostructures in biodiagnostics [J]. *Chem. Rev.*, 2005, **105**(4):1547~1562
- 5 Prasshant K. Jain, Ivan H. El-Sayed, Mastafa A. El-Sayed. Au nanoparticles target cancer [J]. *Nano Today*, 2007, **2**(1):18~29
- 6 Amanda J. Haes, W. Paige Hall, Lei Chang *et al.*. A localized surface plasmon resonance biosensor; First steps toward an assay for Alzheimer's disease [J]. *Nano Letters*, 2004, **4**(6):1029~1034
- 7 Cuiping Yao, Ramtin Rahmzadeh, Elmar Endl *et al.*. Elevation of plasma membrane permeability by laser irradiation of selectively bound nanoparticles [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2005, **10**(6):064012-1~064012-8
- 8 William A. Hayes, Hyun Kim, Xiaohui Yue *et al.*. Nanometer-scale patterning of surfaces using self-assembly chemistry. 2. Preparation, characterization, and electrochemical behavior of two-component organothiols monolayers on gold surfaces [J]. *Langmuir*, 1997, **13**(9):2511~2518
- 9 Xi Cong, Diao Jiajie, Chen Guangde *et al.*. Luminescence

- properties of Au/Au²S nanoshell [J]. *Acta Optica Sinica*, 2003, **23**(2):129~131
- 席 聪,刁佳杰,陈光德 等. Au/Au²S 复合纳米球壳微粒的发光特性[J]. *光学学报*, 2003, **23**(2):129~131
- 10 U. Kreibig, M. Vollmer. *Optical Properties of Metal Cluster* [M]. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1995. 23~25
- 11 Stephan Link, Mostafa A. El-Sayed. Shape and size dependence of radiative, non-radiative and photothermal properties of gold nanocrystals [J]. *International Reviews in Physical Chemistry*, 2000, **19**(3):409~453
- 12 Iryna Tokareva, Sergiy Minko, Janos H. Fendler *et al.*. Nanosensors based on responsive polymer brushes and gold nanoparticle enhanced transmission surface plasmon resonance spectroscopy [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**(49):15950~15951
- 13 Jinggong Wang, K. G. Neoh, E. T. Kang. Preparation of nanosized metallic particles in polyaniline [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2001, **239**(1):78~86
- 14 Stephan Link, Mostafa A. El-Sayed. Spectral properties and relaxation dynamics of surface plasmon electronic oscillations in gold and silver nanodots and nanorods [J]. *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**(40):8410~8426
- 15 Michael R. Beversluis, Alexandre Bouhelier, Lukas Novotny. Continuum generation from single gold nanostructures through near-field mediated intraband transitions [J]. *Phys. Rev. B*, 2003, **68**(11):115433-1~115433-10
- 16 Richard A. Farrer, Francis L. Butterfield, Vincent W. Chen *et al.*. Highly efficient multiphoton-absorption-induced luminescence from gold nanoparticles [J]. *Nano Letters*, 2005, **5**(6):1139~1142
- 17 Stephan Link, Mostafa A. El-Sayed. Optical properties and ultrafast dynamics of metallic nanocrystals [J]. *Annual Review of Physical Chemistry*, 2003, **54**:331~366
- 18 Bianca M. I. van der Zande, Marcel R. Bohmer, Lambertus G. J. Fokink *et al.*. Aqueous gold sols of rod-shaped particles [J]. *J. Phys. Chem. B*, 1997, **101**(6):852~854
- 19 Prashant K. Jain, Susie Eustis, Mastafa A. El-Sayed. Plasmon coupling in nanorod assemblies: Optical absorption, discrete dipole approximation simulation, and exciton-coupling model [J]. *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**(37):18243~18253
- 20 Xiaohua Huang, Ivan H. El-Sayed, Wei Qian *et al.*. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**(6):2115~2120
- 21 Catherine J. Murphy, Tapan K. San, Anand M. Gole *et al.*. Anisotropic metal nanoparticles: Synthesis, assembly, and optical applications [J]. *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**(29):13857~13870
- 22 Christopher Loo, Alex Lin, Leon Hirsch *et al.*. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer [J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2004, **3**(1):33~40
- 23 Daniel G. Duff, Alfons Baiker, Peter P. Edwards. A new hydrosol of gold clusters. 1. Formation and particle size variation [J]. *Langmuir*, 1993, **9**(9):2301~2309
- 24 Wei R. Chen, Robert L. Adams, Raoul Carubelli *et al.*. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: A novel modality for cancer treatment [J]. *Cancer Letters*, 1997, **115**(1):25~30
- 25 Mostafa A. El-Sayed. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2001, **34**(4):257~264
- 26 Yao Cuiping, Li Zheng, Zhang Zhenxi. Study on the fundamental of the laser high-precision microsurgery [J]. *Acta Optica Sinica*, 2005, **25**(12):1664~1669
- 姚翠萍,李 政,张镇西. 激光高精度细胞微手术机理的研究 [J]. *光学学报*, 2005, **25**(12):1664~1669
- 27 Gereon Huttmann, Reginald Birngruber. On the possibility of high-precision photothermal microeffects and the measurement of fast thermal denaturation of proteins [J]. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 1999, **5**(4):954~962
- 28 Gereon Huettmann, Jesper Serbin, Benno Radt *et al.*. Model system for investigating laser-induced subcellular microeffects [C]. *SPIE*, 2001, **4257**:398~409
- 29 H. C. van de Hulst. *Light Scattering by Small Particles* [M]. New York: Dover Publications Inc., 1981. 70~71
- 30 Kanstantin Sokolov, Michele Follen, Jesse Aaron *et al.*. Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles [J]. *Cancer Research*, 2003, **63**(9):1999~2004
- 31 Ivan H. El-Sayed, Xiaohua Huang, Mastafa El-Sayed. Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: Applications in oral cancer [J]. *Nano Letters*, 2005, **5**(5):829~834
- 32 D. Yelin, Y. Silberberg. Laser scanning third-harmonic-generation microscopy in biology [J]. *Opt. Express*, 1999, **5**(8):169~175
- 33 Markus Lippitz, Meindert A. van Dijk, Michel Orrit. Third-harmonic generation from single gold nanoparticles [J]. *Nano Letters*, 2005, **5**(4):799~802
- 34 Dvir Yelin, Dan Oron, Stephan Thiberge *et al.*. Multiphoton plasmon-resonance microscopy [J]. *Opt. Express*, 2003, **11**(12):1385~1391
- 35 Haifang Wang, Terry B. Huff, Daniel A. Zweifel *et al.*. In vitro and in vivo two-photon luminescence imaging of single gold nanorods [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, **102**(44):15752~15756
- 36 Anne Hamilton, Gabriel Hortobagyi. Chemotherapy: What progress in the last 5 years [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, **23**(8):1760~1775
- 37 Joseph R. Lakowicz, Mustafa H. Chowdhury, Krishanu Ray *et al.*. Plasmon-controlled fluorescence: a new detection technology [C]. *SPIE*, 2006, **6099**:609909-1~609909-15
- 38 Vladimir P. Zharov, Elena N. Galitovskaya, Carl Johnson *et al.*. Synergistic enhancement of selective nanophotothermolysis with gold nanoclusters: Potential for cancer therapy [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2005, **37**(3):219~226
- 39 D. Patrick O'Neal, Leon R. Hirsch, N. J. Halas *et al.*. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles [J]. *Cancer Letters*, 2004, **209**(2):171~176
- 40 Ivan H. El-Sayed, Xiaohua Huang, Mastafa A. El-Sayed. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles [J]. *Cancer Letters*, 2006, **239**(1):1~7
- 41 Christopher Loo, Amand Lowery, Naomi Halas *et al.*. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy [J]. *Nano Letters*, 2005, **5**(4):709~711
- 42 Dmitri Lapotko, Ekaterina Lukianova, Michail Potapnev *et al.*. Method of laser activated nano-thermolysis for elimination of tumor cells [J]. *Cancer Letters*, 2006, **239**(1):36~45
- 43 Yiwei Wang, Xueyi Xie, Xueding Wang *et al.*. Photoacoustic tomography of a nanoshell contrast agent in the in vivo rat brain [J]. *Nano Letters*, 2004, **4**(9):1689~1692
- 44 Marie Christine Daniel, Didier Astruc. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology [J]. *Chem. Rev.*, 2004, **104**(1):293~346
- 45 Fan Yuan, Michael Leunig, Shikun Huang. Microvaseular permeability and interstitial penetration of sterically stabilized (stealth) liposomes in a human tumor xenograft [J]. *Cancer Research*, 1994, **54**(13):3352~3356
- 46 Buhong Li, Zhenxi Zhang, Shusen Xie. Steady state and time-resolved autofluorescence studies of human colonic tissues [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2006, **4**(6):348~350